

# Fonksiyonel Görüntüleme Yöntemlerinde Yeni Gelişmeler

## NEW ADVANCES IN FUNCTIONAL IMAGING METHODS

Akın YILDIZ\*, Sevim ÖZBOYACI\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD,

\*\* Uz.Dr., Güney Emar Görüntüleme Merkezi, ANTALYA

### Özet

Fonksiyonel görüntüleme, temel olarak Nükleer Tıp alanında ve radyofarmasötikler kullanılarak 'tracer' kinetiği prensibi ile yapılmakta ve morfolojik bulgulardan çok fizyopatolojik veriler sağlamaktadır. Son zamanlara kadar, Nükleer Tıp dışındaki tanısal görüntüleme alanlarında yalnızca anatomik incelemeler yapılabilmekteyken, günümüzde fonksiyona yönelik birçok araştırma yayınlanmaktadır. Manyetik Rezonans (MR), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Ultrasonografi (US) yöntemleriyle, özellikle hızlı görüntüleme ve spesifik kontrast madde kullanımı gibi teknolojik gelişmelerle, bazı fonksiyonel bulgular saptanabilmektedir. Bu çalışmada, fonksiyonel görüntüleme MR, BT ve US alanlarında yapılan fonksiyonel çalışmalar radyonüklid görüntüleme ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Fonksiyonel görüntüleme, MR, BT, US

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:96-101

### Summary

Functional imaging, basically performed in Nuclear Medicine using with radiopharmaceuticals and tracer kinetic principals, provides physiopathologic data rather than morphologic information. Until recently, many diagnostic imaging procedures are directed toward the depiction of functional changes. Technical advances in Magnetic Resonance (MR), Computed Tomography (CT) and Ultrasonography (US), such as fast imaging and specific contrast agents enable to provide certain physiopathologic information. In this study, functional imaging studies in MR, CT, US were reviewed and compared with radionuclide studies.

**Key Words:** Functional imaging, MR, CT, US

T Klin J Med Sci 2000, 20:96-101

Dokudaki biyokimyasal veya fizyopatolojik süreçlerde oluşan değişiklikleri saptayan fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, morfolojik bozukluklar oluşmadan, erken dönemde ve daha duyarlı olarak patolojileri ortaya koyabilirler. Tanısal görüntüleme alanında Nükleer Tıp dışındaki birçok yöntem patolojik anatomiyi saptamaya yöneliktir. Nükleer Tıp alanında yararlanılan 'tracer' prensibi ve dokuya spesifik radyofarmasötikler, hastalıkların oluşturduğu morfolojik değişikliklerden çok fizyolojik ve biyokimyasal bozuklukları tespit

ederler. Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Ultrasonografi (US) ile elde edilen anatomik bilginin, Nükleer Tıp yöntemleri ile sağlanan kinetik ve metabolik bilgiyle birleştirilmesi birçok hastalığın tanısında giderek artan önem kazanmaktadır. Özellikle SPECT ve PET 'in sağladığı kesitsel görüntüleme olanağı ve yeni radyofarmasötiklerin kullanımı, diğer kesitsel yöntemlerle kombine edilebilen görüntüler elde edilmesine olanak tanıyarak yeni tanısal stratejilere zemin oluşturmuştur. Son yıllarda, Nükleer Tıp dışındaki görüntüleme yöntemlerinde de fonksiyonel değişikliklerin saptanmasına yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Bu derlemede, US, MRG, MRS, BT yöntemlerindeki gelişmeler Nükleer Tıp alanında uygulanmakta olan fonksiyonel incelemelerle karşılaştırılarak genel bir bakışla ele alınacaktır.

**Geliş Tarihi:** 30.06.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Akın YILDIZ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nükleer Tıp AD  
Arapsuyu 07070 ANTALYA

## Ultrasonografide Fonksiyonel Çalışma Alanları

Son 50 yıl içerisinde oldukça hızlı gelişim gösteren bir görüntüleme alanı olan US, radyasyon kullanılmaması, ucuzluğu, taşınabilir olması, etkinliği nedeniyle yaygın olarak rutin kullanıma girmiştir. Doppler teknolojisinde ve kontrast madde kullanımındaki gelişmeler yanında, bilgisayar teknolojisindeki ilerlemeler fonksiyonel bilgi edilmesine yönelik yeni olanaklar oluşturmaktadır. US kontrast maddeleri ile yapılan çalışmalarda, karaciğer Kupffer hücrelerinde tutulum gösteren US kontrast maddeleri ile karaciğer metastazlarının, trombüste tutulum gösteren US ajanları ile trombüs odaklarının gösterilebilmesi mümkün olmaktadır (1,2). Yeni geliştirilen Doppler teknolojisine dayalı yöntemler ve 'speckle decorrelation' tekniği ya da 'microbubble' kontrast kullanılarak vasküler ortalama geçiş zamanları hesaplanabilmekte ve doku perfüzyonu hakkında bilgi elde edilebilmektedir (3). İntermittan Harmonik Power Doppler (IHPD) tekniği ve SonoVue US kontrast maddesi kullanılarak myokard opasifikasyonu sağlanabilmekte, myokardiyal perfüzyon değişiklikleri ve vasküler akım hızları saptanabilmektedir (4). Deneysel çalışmalarda IV US kontrast madde kullanımının testis torsiyonunda testis iskemisine bağlı olarak değişen akımı saptayabildiği gösterilmiştir (5). Birçok farklı kontrast ajanı üzerinde henüz çalışılmaktadır bu alandaki klinik başarıyı yöntemin maliyeti ve tanısal etkinliği belirleyecektir.

US'de fonksiyonel temelde görüntüleme ve bilgi sağlayan diğer önemli alan ise PDUS'dir (Power Doppler Ultrasonografi). Kontrast madde kullanılarak ve kullanılmaksızın PDUS uygulamaları doku perfüzyonunu saptamada kullanılabilmektedir. PDUS, böbrek kan akımı ile ilgili doku düzeyindeki değişiklikleri saptama açısından potansiyel bir alan olarak düşünülmektedir (6).

## Manyetik Rezonans Alanında Fonksiyonel Çalışmalar

Çok sayıda biyofiziksel mekanizmanın MR sinyallerini değiştirebilmesi, MR görüntüleme yöntemlerine esneklik sağlamakta, bu da geniş bir alanda fonksiyonel incelemelere olanak tanımaktadır. MR alanında yapılan fonksiyonel çalışmaların çoğunluğunu beyin araştırmaları oluşturmaktadır.

Bunun yanında kardiyak perfüzyonun ve ventriküler fonksiyonun, böbrek ve memede vasküler dinamiğin değerlendirilmesi ve farklı dokulara özgü kontrast madde geliştirme çalışmaları hızla gelişmekte olan diğer alanlardır. Ayrıca MRS ile dokuların fizyopatolojik değişikliklerini spektroskopik ve spektroskopik görüntüleme ile değerlendirmek mümkün olabilmektedir.

## Fonksiyonel Beyin Çalışmaları

### FMRG

Kan oksijen düzeyi farklılıklarına bağlı lokal manyetik alan değişikliğinin saptanması (Blood Oxygen Level Dependant-BOLD) tekniği ile ve beyin belli görevlerle lokal aktivasyonları sonucunda, kan oksijen düzeyindeki değişikliklerin ve buna bağlı olarak hemoglobin oksijenasyonunun modülasyonu, fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (FMRG) ile saptanabilen sinyal değişiklikleri oluşturmaktadır (7). Böylelikle FMRG'de görüntü kontrastı elde etmek amacıyla paramanyetik özelliklere sahip olan deoksihemoglobinden endojen kontrast madde olarak yararlanılmaktadır (8). FMRG yöntemindeki görüntüleme prensibi, PET yöntemindekine benzer şekilde temel olarak beyindeki fizyolojik ve metabolik olaylara dayanmaktadır (8). FMRG'nin sunduğu olanaklarla nöroloji, psikiyatri, beyin cerrahisi, psikoloji gibi alanlarla, görüntüleme birimlerinin hastaya bütünlük yaklaşımı söz konusu olmaya başlamıştır. Beyin korteksinin fonksiyonel anatomisinin saptanması, beyin tümörü ve arteriovenöz malformasyon gibi lezyonlarda preoperatif değerlendirmede ve güvenli bir cerrahi yaklaşımın planlanmasında kritik bir role sahiptir (8,9).

Bilişsel ve nörolojik görüntüleme çalışmaları, dikkat, bellek, hallüsinasyon, karar verme, isteme, görme ve motor işlevleri içine alan beyin araştırmaları için zemin hazırlamakta, elektroansefalografi ve magnetoensefalografidekine benzer biçimde ve yüksek rezolüsyonla fonksiyonel değişiklikleri izlemeyi sağlamaktadır (10). Elde edilen bilgiler; Alzheimer hastalığı, obsesif-kompulsif nevroz, şizofreni, ilaç bağımlılığı, epilepsi gibi birçok hastalığın tanısına yardımcı olacak veriler sağlamıştır (11,12). FMRG'nin başlıca dezavantajları; 'pacemaker' ve metalik implantların bulunması durumunda inceleme yapılamaması yanın-

da hasta kooperasyonunun zorunlu oluşu ve hastanın aktif katılımının gerekliliği olarak sayılabilir (8).

### **Perfüzyon ve Diffüzyon Çalışmaları**

MRG ile fonksiyonel bilgi sağlamaya yönelik diğer bir alan özellikle beyinde uygulama alanı bulan perfüzyon ve diffüzyon çalışmalarıdır. Diffüzyon görüntüleri MRG'nin diffüzyon ağırlıklı sekansları kullanılarak elde edilmekte ve son yıllarda diffüzyon ağırlıklı görüntülerden doğrudan ölçülebilen diffüzyon katsayı değerleri beyin iskemisini göstermede ve karakterize etmede artan öneme sahip olmaktadır (13). İskemide meydana gelen sitotoksik ödeme bağlı olarak lokal su difüzyonunda oluşan yavaşlama, akut iskemiden kronik infarkta giden süreçteki beyin dokusunu tanımlamada kullanılabilir (14). Hüresel metabolik yetmezlik, beyin ödemi, hüresel nekroz gibi inmenin (stroke) gelişimindeki tüm aşamaları noninvaziv olarak takip etmek olanaklı olmaktadır. Diffüzyon ağırlıklı görüntülemenin özellikle akut ve kronik iskemik beyin lezyonlarını ayırt etmede yararlı olabileceği düşünülmektedir (15). Perfüzyon görüntüleri ise nonspesifik paramanyetik MR kontrast maddelerinin bolus enjeksiyonu yolu ile elde edilmekte, beyin kan volümü, kan akımı ve transit zamanını değerlendirmeye olanak sağlamaktadır. Günümüzde hızlı MRG sistemleri ve GRE-EPI sekansı kullanılarak diffüzyon görüntüleri için 110 mm, perfüzyon görüntüleri için 90 mm beyin alanı tek bir incelemede taranabilmekte, hasta hazırlığı da dahil olmak üzere 30 dakikada rutin anatomik değerlendirmeye ek olarak fonksiyonel bilgi elde edilebilmektedir (16). MRG'de günümüzde doku ve kan hareketliliği yanında yağ-su oranı su protonlarının diffüzyonu gibi parametreler proton dansitesi ve manyetik relaksasyon zamanları saptanabilmekte iken önümüzdeki 5-10 yıl içerisinde doku ısısı, elektriksel iletkenlik, viskoelastisite, basınç, perfüzyon haritaları gibi çok sayıda doku karakterizasyonunda yararlı fonksiyonel parametrenin elde edilebileceği öngörülmektedir (17).

### **MRG'de Kontrast Madde Kullanımı ve Fonksiyonel Görüntüleme**

MRG'de T1 ve T2 relaksasyon zamanlarını kısaltarak, paramanyetik özellikleri ile ekstra-

selüler alanda nonspesifik olarak tutulan kontrast maddelerden rutin klinik uygulamalarda yararlanılmaktadır. MR görüntülemeye yaygın olarak kullanılan ve T1 relaksasyon zamanını etkileyen kontrast madde gadoliniumdur (Gd) ve dietilentriamin-pentaasetik asit (DTPA) ile bağlı olarak uygulanır (7). Nonspesifik paramanyetik maddelerin, doku veya organlara spesifik maddelere bağlı formları fonksiyonel patolojilerin saptanmasına olanak tanımaktadır. Böbrek yolu ile atılım gösteren Gd-DTPA renal fonksiyon bozukluklarını değerlendirmede kullanılabilir, obstrüktif üropati, renal yetmezlik ve transplantasyon gibi durumlarda fonksiyonel renal bozuklukların da ortaya konması mümkün olabilmektedir (18).

Hepatositlerde tutulum gösteren ve safra yolu ile atılımı olan MS-264, Gd-BOPTA, Fe-EHPG gibi maddeler karaciğer hücre fonksiyonlarını göstermede üzerinde çalışılan maddelerdir ve temel kimyasal yapıları hepatobiliyer sintigrafide kullanılan Tc99m-IDA bileşikleriyle benzerlik göstermektedir (19,20). Yapılan araştırmalarda B6 vitamini analogu olan ve hepatositlerde tutulum gösteren Mn-DPDP; rejenerasyon nodülleri, iyi diferansiye tümörler, fokal nodüler hiperplazi gibi karaciğer lezyonlarını duyarlı bir şekilde görüntülemeye yararlı bulunmuştur (21). Karaciğer için geliştirilen diğer bir kontrast madde RES'de tutulum gösteren ve dolayısıyla Kupffer hücre fonksiyonunu da görüntüleyebilecek ajanlar olan lipozom ve demir oksit partikülleridir (22). RES ajanı olarak kullanılan demir oksitler en önemli ve hızlı gelişen MRG kontrast madde kategorisini oluşturmaktadır. T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal azalması oluşturan bu maddeler superparamanyetik demir oksit partikülleri biçiminde uygulanmaktadır. Klinik olarak bu maddelerle karaciğerde tümör-karaciğer kontrastını ve lezyon saptama duyarlılığını arttırmak amaçlanmaktadır. Organ fonksiyonu değerlendirilmesi, tümörlerin ayırıcı tanısı bu ajanların diğer potansiyel kullanım alanlarıdır. Asiyaloglikoproteinler ve lektinler de karaciğer hücrelerinde özgün reseptörlerde tutulum gösteren potansiyel fonksiyonel spesifik ajanlardır (20-22).

Gd-DTPA ile bağlı dekstran, albumin gibi MR kan havuzu ajanlarının karaciğer hemanjiomlarını diğer karaciğer tümörlerinden spesifik olarak ayırt edilebilmesi sintigrafik çalışmalarda olduğu gibi

mümkün olabilmektedir (23,24). Gastrointestinal adenokarsinom antijeni, antimyosin-Fab, 'lökosit common antijen' gibi farklı dokulara spesifik antikörlerin demir oksit partikülleri ile bağlanması henüz deneysel aşamadadır (19,25). Nonspesifik poliklonal IgG ile bağlı demir oksit partikülleri ile yapılan deneysel MRG çalışmalarında enfeksiyon odağı görüntülenebilmiştir (26). Ayrıca, demir oksit partikülleri ile manyetik hücre işaretleme yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır; lökositlerin işaretlenmesi ve enfeksiyon görüntüleme fizyo-lojik mekanizmalardan yararlanabilmek böylelikle mümkün olabilecektir (27).

### Kardiyak Fonksiyon Çalışmaları

EKG tetiklemeli, spin-eko görüntüleri ile ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile başlayan kardiyak fonksiyonel MR çalışmalarında giderek artan oranda sine MR tekniği kullanılmakta ve her iki ventrikülün boyut ve fonksiyonları değerlendirilebilmektedir (28). SineMR tekniği üç boyutlu değerlendirme olanağı sunmakta ve ventrikül volum ve kütlesi incelenebilmektedir. Egzersiz ve istirahattaki fonksiyonel değişikliklerin değerlendirilmesi, dobutamin ile uygulanan farmakolojik stresle myokardiyal canlı dokunun varlığının gösterilmesi ve kontrast maddelerin verilmesini takiben myokard perfüzyonunun değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir (29). Farmakolojik stress amacıyla uygulanan vazodilatör dypridamol ile hızlı MR sekansları kullanılarak erken kontrastlanma zaman-sinyal eğrilerinden bölgesel myokardiyal perfüzyonu hesaplanmış ve elde edilen bulgular radyoaktif mikrosferlerle yapılan deneysel çalışma bulguları ile uyumlu bulunmuştur (30). Dipyridamol farmakolojik stres ile sine MR'ın duyarlılığı ve özgüllüğü myokard perfüzyon SPECT ile karşılaştırıldığında %80-%90 olarak bulunmuştur (31). İskemik kalp hastalıklarında sine MR ve kontrastlı dinamik MR görüntülemenin kombine kullanımı ile hem ventrikülün kontraktıl disfonksiyonu hem de myokardiyal perfüzyon bozuklukları aynı inceleme içerisinde değerlendirilebilmektedir (32). Kardiyak MR çalışmaları için düzenlenmiş cihazların ve özel kardiyak MR sargılarının geliştirilmesi ve intravasküler MR kontrast maddeleri kullanılması ile tüm kardiyak incelemenin bir defada yapılabilmesi olanak dahiline girebilecektir(28).

### MRS ve İnvivo Biyokimyasal Değerlendirme

MRS, protonların, çevre elektronlarla ilişkilerinin, farklı kimyasal içeriğe sahip dokularda farklı olması prensibine dayanmakta ve farklı kimyasal maddeler manyetik rezonans spektroskopik analizinden yararlanılarak ayırt edilebilmektedir (7). Bu analiz, incelenecek maddenin konsantrasyonu, relaksasyon davranışı ve diğer maddelerle etkileşimine ilişkin sonuçlar sağlamaktadır. Böylece MRS canlı doku içerisindeki biyokimyasal bileşikler hakkında milimol/litre düzeyinde bilgi elde etmemizi olanaklı kılmaktadır. MRS; yağ-su görüntüleme, lokalize MR spektroskopisi, spektroskopik görüntüleme gibi teknikleri içine alır (33). Proton MR spektroskopik görüntüleme özellikle tümör ve iskemide olmak üzere birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta uygulanmıştır (11). Laktatın değişen enerji metabolizmasını, kolinin artmış membran aktivitesini, N asetil aspartatın normal beyin dokusunun varlığını yansıtması, özellikle beyin tümörlerini ve serebrovasküler hastalıkları değerlendirmede yararlı bulgular sağlamaktadır (33). Fosfor-31 MRS biyoenerji ve yağ metabolizması ile ilgili ayrıntılı bilgiler sağlamaktadır, tedavi sonrası tümöral dokunun, iskemi sonrası karaciğer, böbrek ve myokardın biyokimyasal değişiklikleri değerlendirilebilmektedir (34). Genetik hastalıklarda metabolik defektin saptanması, inflamatuvar ve demyelinizan hastalıklar, dejeneratif ve psikiyatrik hastalıklar, epilepsi ve serebral aktivasyonlu fonksiyonel spektroskopisi MRS'nin potansiyel kullanım alanlarıdır (35,36).

### BT'de Fonksiyonel Çalışmalar

Xenon kontrastlı BT serebral kan akımı çalışmaları ile kantitatif olarak serebral perfüzyon değerlendirilebilmektedir (37). BT'deki gelişmelerle kontrast çözünürlük artışı, kan akımının daha doğru hesaplanması ve tüm beyinin çalışabilmesi mümkün olabilmektedir. Vazodilatör asetozolamid verilerek beyin vasküler rezerv kapasitesi saptanabilmektedir, PET ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda perfüzyon değişikliklerini saptamada benzer bulgular elde edilmiştir (38). Non-radyoaktif xenon pulmoner ventilasyon kontrast ajanı olarak kullanılarak ve solunumsal ve kardiyak tetikleme tekniği uygulanarak kantitatif, yüksek rezolüsyonlu akciğer ventilasyon haritası oluşturulabilmektedir (39).

## Sonuç

Günümüzde tanınal görüntüleme yöntemleri başlıca iki temel amaca; noninvaziv ve hızlı görüntüler elde etmeye yönelmiştir. Hastaya daha az zarar vererek daha çok bilgi elde edilmesi, noniyonizan ve noninvaziv yöntemler kullanılarak anatomi yanında fonksiyonun da saptanabilmesi temel amaçlar olarak görünmektedir. Bu amaçlarla daha spesifik kontrast maddeler kullanılmakta, daha hızlı görüntüler ile gerçek zamanda değişiklik izlenmeye çalışılmaktadır. Teknolojik gelişmeler bu amaçlara yönelik olarak fonksiyonel incelemelerde hızlı gelişmeler sağlamaktadır. Ancak günümüzde radyonüklid görüntüleme yöntemleri fonksiyonu değerlendirmede başat rolünü sürdürmektedir. Nükleer Tıp ve diğer alanlardaki fonksiyonel incelemeler bugün için birçok alanda birbirini tamamlayıcı niteliktedir.

## KAYNAKLAR

1. Cosgrove D. Ultrasound contrast enhancement of tumors. *Clin Radiol* 1996; 51 (suppl): 44-9.
2. Tachibana K, Tachibana S. Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis. *Circulation* 1995; 92: 1148-50.
3. Kremakau FW, Merritt CRB, Carson PL, Needleman L, Nelson TR, Pretorius DH, Rubin JM. Future directions in diagnostic US. *Radiology* 1998; 209: 305-11.
4. Broillet A, Puginier J, Ventrone R, Schneider M. Assessment of myocardial perfusion by intermittent harmonic power Doppler using SonoVue, a new ultrasound contrast agent. *Invest Radiol* 1998; 33: 209-15.
5. Brown JM, Taylor KJ, Alderman JL, Quedens Case C, Greener Y. Contrast-enhanced ultrasonographic visualization of gonadal torsion. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 309-16.
6. Taylor GA, Barnewolt CE, Adler BH, Dunning PS. Renal cortical ischemia in rabbits revealed by contrast-enhanced Power Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998 Feb; 170: 417-22.
7. Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB. *Clinical magnetic resonance imaging*. Philadelphia, WB Saunders, 1996: 177-91.
8. Bihan DE, Jezzard P, Haxby J, Sadato N, Rueckert L, Mattay V. Functional magnetic resonance imaging of the brain. *Ann Intern Med* 1995; 122: 296-303.
9. Latchaw RE, Hu X, Ugurbil K, Hall W, Madison MT, Heros RC. Functional MRI as a management tool for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1995; 37:619-26.
10. Orrison WW Jr. 3M Mayneord Memorial Lecture: functional brain imaging - an overview. *Br J Radiol* 1996; 69: 493-501.
11. Glover GH, Herfkens RJ. Research directions in MR imaging. *Radiology* 1998; 207:289-95.
12. Corkin S. Functional MRI for studying episodic memory in aging and Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1998; 53 Suppl 1: 13-5.
13. Rordorf G, Koroshetz WJ, Copen WA, Cramer SC, Schaefer PW, Budzik RF Jr, Schwamm LH, Buonanno F, Sorensen AG, Gonzalez G. Regional ischemia and ischemic injury in patients with acute middle cerebral artery stroke as defined by early diffusion-weighted and perfusion-weighted MRI. *Stroke* 1998 29: 939-43.
14. Read SJ, Jackson GD, Abbott DF, Syngieniotis A, Mitchell LA, Fitt GR, Donnan GA. Experience with diffusion-weighted imaging in an acute stroke unit. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 135-43.
15. Yenari MA, Beaulieu C, Steinberg GK, Moseley ME. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging characteristics of hemorrhagic transformation in experimental embolic stroke. *J Neuroimaging* 1997; 7: 227-31.
16. Moseley M, Tong D, Albers G, Marks M, Atlas S. MR diffusion and perfusion imaging: when to use it in general practice. *International Society for Magnetic Resonance in Medicine Seventh Scientific Meeting Syllabus* 1999; 74-81.
17. Balfe DM, Ehman RL. Research in CT and MR imaging: 2000 and beyond. *Radiology* 1998; 207: 561-4.
18. Knespova L, Krestin GP. Magnetic resonance in the assessment of renal function. *Eur Radiol* 1998; 8: 201-11.
19. Ni Y, Marchal G. Enhanced magnetic resonance imaging for tissue characterization of liver abnormalities with hepatobiliary contrast agents: an overview of preclinical animal experiments. *Top Magn Reson Imaging* 1998; 9:183-95.
20. Runge VM. Liver MRI with contrast enhancement. *Crit Rev Diagn Imaging* 1997; 38: 207-30.
21. Jung G, Heindel W, Krahe T, Kugel H, Walter C, Fischbach R, Klaus H, Lackner K. Influence of the hepatobiliary contrast agent mangafodipir trisodium (MN-DPDP) on the imaging properties of abdominal organs. *Magn Reson Imaging* 1998; 16: 925-31.
22. Low RN. Contrast agents for MR imaging of the liver. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 56-67.
23. Pels Rijcken TH, Davis MA, Ros PR. Intraluminal contrast agents for MR imaging of the abdomen and pelvis. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4: 291-300.
24. Harisinghani MG, Saini S, Weissleder R, Halpern EF, Schima W, Rubin DL, Stillman AE, Sica GT, Small WC, Hahn PF. Differentiation of liver hemangiomas from metastases and hepatocellular carcinoma at MR imaging enhanced with blood-pool contrast agent Code-7227. *Radiology* 1997; 202: 687-91.
25. Bulte JWM, Hoekstra Y, Kamman RL, et al. Specific MR imaging of human lymphocytes by monoclonal antibody-guided dextran-magnetite particles. *Magn Reson Med* 1992; 25:148-57.
26. Weissleder R, Lee A, Fischman A, et al. Polyclonal immunoglobulin G labelled with polymeric iron oxide: antibody MR imaging. *Radiology* 1991; 181: 245-9.

27. Weissleder R, Cheng HC, Bogdanova A, Bogdanov A Jr. Magnetically labeled cells can be detected by MR imaging. *Magn Reson Imaging* 1997; 7: 258-63.
28. Higgins CB, Sakuma H. Heart disease: functional evaluation with MR imaging. *Radiology* 1996; 199: 307-15.
29. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, Voth E, Sechtem U, Schicha H, Erdmann E. Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1040-48.
30. Wilke N, Simm C, Zhang J, Ellermann J, et al. Contrast enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magn Reson Med* 1993; 29: 485-97.
31. Baer FM, Voth P, Theissen P, Schneider CA, Schichta H, Sechtem U. Coronary artery disease: findings with GRE MR imaging and Tc99m-MIBI SPECT during simultaneous dobutamine stress. *Radiology* 1994; 193: 203-9.
32. Hartnell G, Cerel A, Kamalish M, et al. Detection of myocardial ischemia: value of combined myocardial perfusion and cine angiographic MR imaging. *AJR* 1994; 163: 1061-67.
33. Laxer KD. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl 4: 13-7.
34. Kwok L. Localized MR spectroscopy: basic principles. *Neuroimaging Clin N Am* 1998; 8: 713-31.
35. Del Maschio A, Panizza P. MR state of the art. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 2: 250-3.
36. Richards TL, Dager SR, Posse S. Functional MR spectroscopy of the brain. *Neuroimaging Clin N Am* 1998; 8: 823-34.
37. Massaro LM. Xenon-enhanced CT: clinical applications. *J Cardiovasc Nurs* 1998; 13:45-56.
38. Nariai T, Suzuki R, Hirakawa K, Maehara T, Ishii K, Senda M. Vascular reserve in chronic cerebral ischemia measured by the acetazolamide challenge test: comparison with positron emission tomography. *Am J Neuroradiol* 1995; 16:563-70.
39. Simon BA, Marcucci C, Fung M, Lele SR. Parameter estimation and confidence intervals for Xe-CT ventilation studies: a Monte Carlo approach. *J Appl Physiol* 1998; 84: 709-16.